

18.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 6 日

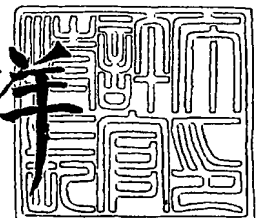
出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 3 0 1 6 0
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 3 0 1 6 0]

出 願 人
Applicant(s): 旭化成メディカル株式会社

2 0 0 5 年 1 月 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 2 0 3 8 5

【書類名】 特許願
【整理番号】 X1040029
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 B01D 69/00
【発明者】
 【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町4丁目3400番地1 旭メディカル株式会社
 内
 【氏名】 黒田 真理子
【特許出願人】
 【識別番号】 000116806
 【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100090941
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 藤野 清也
【選任した代理人】
 【識別番号】 100076244
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 藤野 清規
【選任した代理人】
 【識別番号】 100113837
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 吉見 京子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100127421
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 後藤 さなえ
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 014834
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造からなり、かつ疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜において、当該中空糸膜の中空糸内側にのみ電解質溶液が流動するように外表面側を樹脂包埋したサンプルを使用して 0.001 モル／リットルの塩化カリウム水溶液を電解質として測定した場合の中空糸膜内表面のゼータ電位が pH 7.5 において -3.0 mV より大きく、0 mV 未満であることを特徴とする中空糸膜。

【請求項 2】

疎水性高分子がポリスルホン系樹脂であることを特徴とする請求項 1 に記載の中空糸膜。

【請求項 3】

親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の中空糸膜。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれかに記載の中空糸膜を用いたことを特徴とする中空糸膜型血液処理器。

【請求項 5】

リンのクリアランスが 180 ml / 分以上であることを特徴とする請求項 4 に記載の中空糸膜型血液処理器。

【書類名】明細書

【発明の名称】中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器

【技術分野】

【0001】

本発明は血液浄化膜及び血液浄化膜を用いた血液処理器に関する。詳しくは腎不全などの治療に用いる中空糸膜において、生体適合性および溶質除去性能に優れた中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器に関する。

【背景技術】

【0002】

中空糸膜を用いた血液処理器は血液透析療法による慢性腎不全の治療や、アフエーシス療法等の医療用途において使用されている。

特に、血液透析療法の進歩とともに、血液透析患者数は大幅に増え続け、日本国内の透析患者は、すでに20万人を超え、長期的に血液透析を行う患者も増加している。

その一方で、様々な合併症が生じているのも事実で、そのなかのひとつに体内のリン酸イオンの濃度が高いために起こる骨代謝異常があり、その原因物質であるリンの除去性能を向上させるための様々な検討がなされている。

【0003】

リンの除去能を決定する因子として、血液に接触する部分、つまり、中空糸膜型血液処理器においては、中空糸膜の内表面のゼータ電位が重要な因子であり、負荷電が強くなるに伴いリン除去能は減少し、正荷電膜でリン除去能が向上することが一般に知られている。

一方、一般的に表面のゼータ電位が0 mV以上の正荷電を帯びていると、マイナス荷電を有する血小板等が吸着しやすくなるという報告もあり、中空糸膜においても正荷電膜では、負に荷電している血小板が膜表面に吸着しやすくなり、血小板等の活性化による血液成分の活性化を惹起し、残血性が悪くなる等の現象が起こりやすく、抗血栓性が劣るといわれている。

また、血液透析療法において負荷電の強い中空糸膜を使用すると、リンの除去性能が低下するのみならず、ブラジキニン値が上昇しアナフィラキシー様反応を起こす一因となる。ブラジキニン値の上昇はACE阻害剤の使用によりさらに高まるため、強い負荷電膜では使用時には厳重な注意が必要である。

従って、リン除去性能と上記抗血栓性の向上及びアナフィラキシーの防止のためには、適度な負荷電を有する膜が必要であった。

【0004】

特許文献1では、内表面にマイナス側の荷電を持ち、外表面によりプラス側の荷電を持つ複合中空糸膜については記載されているが、当該複合膜の作製は2つの円環状の吐出口を有する特殊な環状口金を使用し、且つ、2種類の中空糸膜形成素材溶液を各々の吐出口から吐出させる等、極めて煩雑であり工業的には有利な方法ではなかった。また、コスト面からも工業的に有利な方法とは言えず、リンの除去性能についても十分ではなかった。

【特許文献1】特開平4-7024号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜において血液と接触する膜表面のゼータ電位を-3.0 mVより大きく、0 mV未満にすることで、リンの除去能および抗血栓性に優れた血液透析に用いる中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

以上の如く、リンの除去能および抗血栓性及に優れた血液透析に用いる中空糸膜型血液処理器は、これまで存在しなかった。そこで、本発明者らは、リンの除去性能が高く、抗

血栓性に優れ、且つ、アナフィラキシー様反応を起こしにくい適度な負の荷電を有する中空糸膜の実現を鋭意検討した結果、本発明に至ったものである。

すなわち本発明は、以下の構成を有する。

(1) 膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造からなり、かつ疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜において、当該中空糸膜の中空糸内側にのみ電解質溶液が流動するように外表面側を樹脂包埋したサンプルを使用して0.001モル/リットルの塩化カリウム水溶液を電解質として測定した場合の中空糸膜内表面のゼータ電位がpH 7.5において-3.0mVより大きく、0mV未満であることを特徴とする中空糸膜。

(2) 疎水性高分子がポリスルホン系樹脂であることを特徴とする上記(1)に記載の中空糸膜型血液処理器。

(3) 親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする上記(1)又は(2)に記載の中空糸膜型血液処理器。

(4) 上記(1)～(3)のいずれかに記載の中空糸膜を用いたことを特徴とする中空糸膜型血液処理器。

(5) リンのクリアランスが180ml/分以上であることを特徴とする上記(4)に記載の中空糸膜型血液処理器。

【発明の効果】

【0007】

本発明の中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器によれば、リンの除去能および抗血栓性に優れた血液透析を行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

以下に、本発明の中空糸膜型血液処理器の構成について説明する。

本発明の中空糸膜は、膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造からなり、0.001モル/リットルの塩化カリウム水溶液の電解質を用いてゼータ電位を測定した時、血液と同等であるpH 7.5において-3.0mVより大きく、0mV未満となり、リンの除去能及び抗血栓性を高めることができるものである。ゼータ電位が0mV以上であれば、正荷電膜となり、血小板等の付着が増えるため、抗血栓性が劣る。また、-3mV以下の負荷電膜になるとリン除去能が悪化するばかりでなく、中空糸膜表面に血液中のタンパク質が吸着しやすく目詰まりを起こしやすくなる。ここでいう、膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造とは、特許文献1にあげたような複合中空糸膜のように外表面と内表面が異なる構造ではなく、同一の成分から連続して製膜される構造をいう。

【0009】

血液透析治療分野においては、膜素材や膜の孔構造等の物理的特性とともに、血液と接触する膜表面の親水性と疎水性のバランスや該膜表面の荷電状態等の化学的特性は、溶質除去能及び抗血栓性の観点から重要な因子であり、以下に示すように膜表面の荷電状態を評価すること、すなわちゼータ電位を測定することは有用であるといわれている。

例えば、リンの除去性能に関しては、ゼータ電位が負に傾くに従い、リンの膜の透過は減少することが一般的に知られている。(例えば、「血液透析スタッフのためのハイパフォーマンスメンブレン」130-131ページ(東京医学社刊1990年))

また、抗血栓性に関しても、材料表面のゼータ電位がゼロに近いものが良好な抗血栓性を与えることが一般に知られている。(例えば、高分子機能材料シリーズ9「医療用材料」48ページ(共立出版社刊1990年))。

【0010】

〔ゼータ電位の測定方法〕

本発明の中空糸膜のゼータ電位は以下の方法により測定することができる。

1) 血液処理器を解体して中空糸膜束を取り出し、1400±50本を長さ50±5mmに切り出し、切り出し端部を塞がないように長手方向の外表面側を樹脂で包埋し、サンプルする。

2) ゼータ電位測定装置(Anton Paar社製 EKA)に上記サンプルを取付け

、 0.001mol/L (モル) / L (リットル) の塩化カリウム水溶液に 0.01mol/L の水酸化カリウム水溶液を加え、 pH を $10\sim 11$ に調整した溶液をサンプルである中空糸膜束の開口から通液させゼータ電位を測定する。 0.1mol/L の塩酸を少しずつ加えながら、 pH の変化に伴うゼータ電位を測定し、 $\text{pH} 7.5$ におけるゼータ電位を算出する。

本発明におけるゼータ電位の測定法は、中空糸の内表面にのみ電解液を通液させること、また、測定に使用する中空糸の本数を多くかつ一定量とすることで、血液と接触する中空糸内表面の荷電状態を、再現性良く評価できることが特徴である。

【0011】

[抗血栓性の測定]

さらに、本発明の抗血栓性の測定は、以下の方法にて行う。

抗血栓性は、血小板付着を指標としており、*in vitro* での血小板内乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定することにより求められる。

これは、血小板数と LDH 活性の間に強い相関があるため、付着した血小板数を LDH 活性により測定できるというものである。

具体的には、以下の方法により行う。

- 1) $60\text{本} \times 15\text{cm}$ のミニモジュールを作製する。
- 2) 該ミニモジュールに 25ml の生理食塩水を通液させ洗浄する。
- 3) 該ミニモジュールにヘパリンを加えたヒト血を血液線速度 1.25cm/秒 で 5分 通液させた後、生食で洗浄する。

4) 洗浄後のミニモジュールから中空糸膜を取り出し、該中空糸膜を細かくカットし、 $0.5\text{重量}\%$ Triton-X (キシダ化学社製) / PBS (ー) (白水製薬製 ダルベッコ) 中で血小板から LDH を溶出させる。

5) LDH が、 β -Nicotinamide adenine dinucleotide reduced form (β -NADH SIGMA 社製 N8129) の存在下でピルビン酸を基質とするとき乳酸を生成するので、この際の NADH の減少速度を吸光度変化から測定し、LDH 活性を算出し血小板数に換算する。

本発明で言う抗血栓性膜の度合いは特に限定しないものの血小板付着評価で $3.0 \times 10^4 \text{個/cm}^2$ 以下であることが好ましく、さらに $1.0 \times 10^4 \text{個/cm}^2$ であることが好ましい。

また、実際中空糸膜に付着した血小板を電子顕微鏡により観察することによって確認することができる。

【0012】

[リンのクリアランスの測定]

リンのクリアランスの測定は、*in vitro* で、血液側流量 200ml/分 、透析液側流量 500ml/分 として濾過がない条件において血液処理器の入口と出口の濃度を測定し、以下の式によりクリアランス (CL) を算出する。

なお、乾燥状態にある血液処理器については、湿潤化処理を行い 60分 以上経過した後測定に使用した。

$$\text{CL (ml/分)} = (\text{C}_{\text{Bi}} - \text{C}_{\text{Bo}}) / \text{C}_{\text{Bi}} \times \text{QB}$$

C_{Bi} : 入口側濃度

C_{Bo} : 出口側濃度

QB : 供給液量 (ml/分)

リン酸イオンを効率的に除去するため、リンのクリアランスの値は高いほど好ましく、本発明におけるリンクリアランス値については、特に限定はしないが、 180ml/分 以上であることが好ましい。

【0013】

[中空糸膜の製膜]

本発明における中空糸膜の製膜に際しては、一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術が使用できる。

本発明で言う疎水性高分子は、ポリスルホン、ポリアミド、ポリイミド、ポリフェニルエーテル、ポリフェニレンスルフィドなど殆どのエンジニアリングプラスチックを用いる事ができるが、生体適合性、耐久性、等の観点でポリスルホンを用いるのが好ましい。

また、本発明の親水性高分子は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、デンプン及びその誘導体、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースなどの水溶性セルロース誘導体で使用でき、これらを組み合わせて使用することも可能だが、紡糸の安定性やPSfとの親和性の観点から、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ、なかでもポリビニルピロリドンの使用が最も好ましい。ポリビニルピロリドン（以下、PVP）は、N-ビニルピロリドンとビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ピー社より「プラスドン」の商標名で、また、ビー・エー・エス・エフ社より「コリドン」の商標名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のものがある。

【0014】

乾湿式製膜を行うための製膜原液としては、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンの両者を共通に溶解する溶剤に溶解混和した溶液が用いられる。

該溶剤としては、特に規定するものではないが、ポリスルホンに対する溶解性や生体に対する安全性、コスト等を考えるとN, N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

該ポリスルホン系樹脂の濃度は低すぎると膜形成が困難となり膜強度が弱くなってしまったり、高すぎると紡糸性が悪くなったり孔径が小さくなる等の現象が生じてくるので一般的に12～25重量%、さらには15～20重量%であることが好ましい。

製膜原液中に添加されるポリビニルピロリドンは、膜が形成される過程においてその一部が膜中に残存する。

その割合はポリビニルピロリドンの分子量や紡糸条件により変化してくるので、ポリビニルピロリドンの最適な濃度は変化してくるが、例えば、ポリビニルピロリドンの数平均分子量が300,000以上の時には1～15重量%、さらに3～7重量%であることが好ましい。

【0015】

上記製膜原液を二重環状紡口から吐出する際に内部凝固液を流し、空中部を走行させた後に凝固浴へ導く。内部凝固液および凝固浴としては水を主体とした液が用いられるが、ポリスルホン樹脂の溶剤と水の混合液を用いることができる。

内部凝固液の濃度としては、N, N-ジメチルアセトアミドを用いた場合は、45～80重量%の水溶液が好適に用いられる。

【0016】

本発明における中空糸膜内表面の特性を発現するために製膜に際して重要なのは、膜の形成、凝固がなされる製膜原液が紡口より吐出されてから凝固浴までの製膜条件を制御することである。

特に、乾湿式紡糸における空中走行部の走行時間と走行部の相対湿度の制御と、その後の凝固条件が重要である。製膜原液が紡口から吐出されてから凝固浴中に浸漬されるまでの間に適度に凝固していることが好ましく、そのためには空中走行部の走行時間は0.4秒以上であることが好ましく、さらには0.5秒以上であることが好ましい。

空中走行部の走行時間は紡糸速度により管理することができる。

空中部の走行時間が0.1秒以下だと膜の凝固が不十分な状態で中空糸膜が凝固浴中に浸漬され、水溶性であるポリビニルピロリドンの凝固浴中へ溶出量が増加し、中空糸膜内に残存するポリビニルピロリドン量が減少し親水化が不十分となり、本発明の膜表面特性を発現させることが困難であるために好ましくない。

また、その上限については、空中走行距離によって異なるが、空中走行距離が50cmの場合には2.0sを超えない範囲であるのが好ましい。

【0017】

他の、重要な条件としては空中走行部分の湿度がある。

空中走行部の相対湿度は70～95%、さらには75～90%が好ましい。

相対湿度が低いと、凝固浴に浸漬するまでに中空糸膜の形成が充分に行われず、本発明の膜表面特性を支配する適度な膜構造の形成ができない場合があり、中空糸膜間の固着を起こすなど安定した紡糸ができない。

反対に、相対湿度が高すぎると、外表面での原液の凝固が促進され、中空糸膜内の孔径が小さくなり血液処理時の透過・拡散抵抗が増大し、溶質の除去効率が悪くなり好ましくない。

以下に実施例を挙げて、詳細にするが本発明は実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0018】

ポリスルホン18重量%、ポリビニルピロリドン(K-90、数平均分子量360,000)4重量%、N,N-ジメチルアセトアミド78重量%を加熱溶解し原液とした。

この原液を外径0.3mm、内径0.2mmの二重環状口金を用いて内液としてN,N-ジメチルアセトアミド50重量%、水50重量%からなる溶液を吐出させ、空中部相対湿度85%で、40cm下方に設けられた凝固浴中に浸漬させ、空中走行部の走行時間を0.8秒に設定するため、30m/分の速度で巻き取り中空糸膜を製膜した。

この中空糸膜を1.5m²になるようにケースに充填しポッティングしてモジュールとした。さらに、湿潤状態でγ線照射して、血液処理器を得た。

この血液処理器をもちいて測定したリンのクリアランスは182ml/分で、該血液処理器を解体して取り出した中空糸膜は内径200μm、膜厚45μmで、血小板付着量が6.4×10³個/cm²、また、pH7.5でのゼータ電位は-0.6mVの結果が得られ、抗血栓性及びリン除去能に優れた血液透析膜であることが明らかとなった。表1に各実施例及び比較例の主な製膜条件及び各種測定結果を示す。

【実施例2】

【0019】

空中走行部の走行時間を1.2秒に設定するため、20m/分の速度で巻き取り中空糸膜を製膜した以外は、実施例1と同様な操作を行った。

得られた中空糸膜は内径200μm、膜厚45μmで、pH7.5でのゼータ電位は、-0.12mVであった。また、血小板付着量が6.6×10³個/cm²、リンのクリアランスが181ml/分となり、抗血栓性及びリン除去能に優れた血液透析膜であることが明らかとなった。

【実施例3】

【0020】

空中部相対湿度を75%にした以外は、実施例1と同様な操作を行った。

得られた中空糸膜は内径200μm、膜厚45μmで、pH7.5でのゼータ電位は、-2.6mVであった。また、血小板付着量が6.2×10³個/cm²、リンのクリアランスが180ml/分となり、抗血栓性及びリン除去能に優れた血液透析膜であることが明らかとなった。

【比較例1】

【0021】

空中部相対湿度85%で40cm下方に設けられた凝固浴中に浸漬させ、空中走行部の走行時間を0.3秒に設定するため、80m/分の速度で巻き取り中空糸膜を製膜した以外は、実施例1と同様な操作を行った。

得られた中空糸膜は内径200μm、膜厚45μmで、pH7.5でのゼータ電位は、-6.7mVであった。また、血小板付着量が6.5×10³個/cm²、リンのクリアランスが173ml/分であった。

【比較例2】

【0022】

空中部相対湿度を60%にした以外は、実施例1と同様な操作を行った。

得られた中空糸膜は内径200μm、膜厚45μmで、pH7.5でのゼータ電位は、-3.7mVであった。また、血小板付着量が6.7×10³個/cm²、リンのクリアラ

ンスが175ml/分であった。

【比較例3】

【0023】

フレゼニウス社製の血液処理器F80S（ロット番号CCC121）を用いた以外は、実施例1と同様の方法で測定した。

pH7.5でのゼータ電位は-3.9mVであった。また、血小板付着量が 6.7×10^3 個/cm²、リンのクリアランスが174ml/分であった。

【比較例4】

【0024】

ニプロ社製の血液処理器PES-150D（ロット番号02D29）を用いた以外は、実施例1と同様の方法で測定した。

pH7.5での電位は-10.6mVであった。また、血小板付着量が 8.4×10^3 個/cm²、リンのクリアランスが167ml/分であった。

【表1】

	相対湿度 (%)	走行時間 (秒)	巻取速度 (m/分)	ゼータ電 位(mV)	リンのクリ アランス (ml/分)	血小板付着量 (個/cm ²)
実施例1	85	0.8	30	-0.6	182	6.4×10^3
実施例2	85	1.2	20	-0.12	181	6.6×10^3
実施例3	75	0.8	30	-0.6	180	6.2×10^3
比較例1	85	0.3	80	-6.7	173	6.5×10^3
比較例2	60	0.8	30	-3.7	175	6.7×10^3
比較例3	フレゼニウス社製品			-3.9	174	6.7×10^3
比較例4	ニプロ社製品			-10.6	167	8.4×10^3

【産業上の利用可能性】

【0025】

本発明の中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器は、リンの除去能及び抗血栓性に優れることから腎不全等の治療に用いられる血液浄化の分野で好適に利用できる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜においてリン除去能および抗血栓性に優れた中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器を提供することを目的とする。

【解決手段】中空糸膜の中空糸内側にのみ電解質溶液が流動するように外表面側を樹脂包埋したサンプルを使用して、0.001モル／リットルの塩化カリウム水溶液を電解質として測定したゼータ電位がpH 7.5において-3.0mVより大きく、0mV未満であることを特徴とする中空糸膜及びこれを用いた中空糸膜型血液処理器。

【選択図】選択図なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 0 1 6 0
受付番号	5 0 4 0 0 1 9 5 5 3 1
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 6 年 2 月 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 1 6 年 2 月 6 日
-------	------------------

出願人履歴情報

識別番号

[000116806]

1. 変更年月日 1998年 6月11日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都千代田区神田美土代町9番地1
氏 名 旭メディカル株式会社
2. 変更年月日 2004年10月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都千代田区神田美土代町9番地1
氏 名 旭化成メディカル株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017082

International filing date: 17 November 2004 (17.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-030160
Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse